

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15350

研究課題名（和文）自己増幅型RNAとナノ脂質粒子DDSを用いた軟骨無形成症治療法開発研究

研究課題名（英文）Research of new treatment for achondroplasia with self-amplifying RNA and lipid nano particle.

研究代表者

家崎 高志 (Iezaki, Takashi)

愛知医科大学・医学部・助教

研究者番号：30784285

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では自己増幅型RNA(saRNA)を用いた遺伝子疾患の治療法開発研究を行った。研究当初は軟骨無形成症を対象にした研究を行っていたが、研究者の所属変更に伴い必要な実験試料の使用が難しくなったため、ターゲットとしていたもう一つの疾患である進行性骨化性線維異形成症(FOP)を中心に研究を進めた。

FOP患者由来iPS細胞にFOPの原因遺伝子である変異型ACVR1遺伝子の働きを抑えるsaRNAを導入し、FOPの主要な症状である骨の異常な形成促進が培養細胞で抑えられるか検討した。FOP患者由来iPS細胞では骨が過剰に形成されていたが、saRNAを導入することでそれが抑えられることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題ではiPS細胞培養において、saRNAがFOPの異常な骨形成を抑えることが示された。この結果は、saRNAがFOPに対する新規治療薬の候補になる可能性を示した。

また、saRNAは核酸であるため、自由に設計が可能な物質である。そのため、手法の応用性が高く、今回ターゲットとしたFOP以外にも、軟骨無形成症など他の遺伝子疾患に対して有効なsaRNAも設計可能であると考えられる。そのため、様々な疾患への応用が考えられ、また、ゲノム編集やウイルス医薬のような危険性の高い手法を使わずに長期間の遺伝子制御が可能である点が本研究の学術的意義の高い点であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Fibrodysplasia ossificans progressiva(FOP) is one of the rare genetic disorders with soft tissue progressive ossification. It is reported to be caused by ACVR1 R206H genetic mutation, but radical treatment for this disease has not been developed. Here, we developed gene transfer method into the human cells using self-amplifying RNA(saRNA). saRNA is an mRNA which contains a target gene sequence and virus-derived RNA replicon. Since the mRNA continues to self-replicate using the virus-derived RNA replication mechanism, it can express a gene of interest for a long period of time without genome integration. Therefore, we examined whether the cell phenotype of in vitro FOP model is rescued by saRNA transfection in this research. The FOP derived iPS significantly increased bone formation. In addition, ACVR1R206H silencing with saRNA significantly attenuated bone formation. These results showed that transfection of saRNA inhibited ACVR1R206H function and rescued abnormal bone formation.

研究分野：骨代謝学

キーワード：自己増幅型RNA 遺伝子疾患 核酸医薬

1. 研究開始当初の背景

椎骨、四肢骨では軟骨細胞による軟骨形成後に骨芽細胞によって骨組織に置換される内軟骨性骨化により骨組織が形成され、成長期の骨の成長は骨端の軟骨細胞の増殖と骨化のバランスにより調節される。軟骨無形成症は、内軟骨性骨化の異常により長管骨の成長軟骨の発達不全、低身長を特徴とする遺伝性疾患で、2万人に1人の割合で発症する。成人身長は120-130 cm前後であり、水頭症やアデノイド、脊柱管狭窄症などの合併症を引き起こす。軟骨無形成症は四肢短縮型小人症のうちもっとも頻度が高い難病であるため、早急な新規治療法および、治療薬開発が望まれている疾患の一つである。しかしながら、この疾患に対しては成長ホルモン投与療法や、外科的骨延長術が適用されているが、いずれも対症療法であり有効な治療薬は開発されていない。軟骨無形成症の発症原因として、繊維芽細胞増殖因子受容体3型 (FGFR3) の点変異 (G380R や D540K) が報告されている (Segev et al., Hum Mol Genet 2000)。また、FGFR3 を点変異 (G374R) させた軟骨無形成症モデルマウスに CRISPR/Cas9 システムを用いた遺伝子相同組み換えにより変異部位を修復したマウスは軟骨無形成症の症状が回復することが報告されている (Miao et al., J Biol Chem. 2019)。

しかしながら、このような遺伝性疾患に根本的治療が可能であると考えられている遺伝子組み換えやゲノム編集を人に適用するには未だ倫理的な壁があり、加えて、体組織に遺伝子導入やゲノム編集を導入するにはウイルスベクターが現在の主流であるが、人体に遺伝子治療用のウイルスを導入することは倫理面、ゲノム組込の危険性、コスト面で課題が大きいことが問題となっている。

申請者はこれまでに軟骨組織に対する新たな遺伝子治療法を探索し、自己増幅型 RNA とナノ脂質粒子遺伝子導入法を用いたマウス軟骨組織への遺伝子導入法を世界に先駆けて成功した。自己増幅型 RNA とはウイルス由来の RNA 複製酵素 RNA レプリカーゼの RNA 配列の後ろに目的となる遺伝子の RNA 配列と複製起点配列を組み込んだ mRNA を細胞に導入することで翻訳された RNA 複製酵素により mRNA を自己複製させ続けるため、ゲノム組み込みなしに目的遺伝子を長期間発現させることができるシステムである。しかしながら、このシステムは RNA 複製酵素の複製長の限界などにより短い長さの遺伝子しか導入できないこと、RNA は分解しやすく直接組織に導入することが難しいなどの理由からワクチン開発などの限られた手段への応用しかされてこなかった (Deborah et al., N Engl J Med. 2020)。そこで申請者はナノ脂質粒子担体を用いて RNA を直接組織に導入する方法と shRNA や CRISPR activation/Interference (CRISPRa/i) システムを自己増幅型 RNA に組み込む方法を組み合わせ、組織で長期的な遺伝子発現制御を行うシステムの着想を得た。Arcturus Therapeutics 社の開発した遺伝子導入用ナノ脂質粒子 LUNAR® を用いて、自己増幅配列を組み込んだエンドヌクレアーゼ活性欠損型 dCas9-GFP 発現 mRNA を LUNAR と共にマウスの膝関節に局所投与し、10 日後の膝関節組織における dCas9-GFP の発現を検討した。その結果、膝関節における GFP の発現が確認された。これらの結果は LUNAR による自己増幅型 RNA の導入が、ゲノム編集やウイルス導入によらず、マウス組織に長期間の導入遺伝子発現を可能にし、遺伝子治療における従来の問題点を解決できる可能性を示唆する。

2. 研究の目的

そこで本研究課題ではこの結果をもとに 自己増幅型 shRNA、CRISPRa/i、TALE-TF システムにより組織の遺伝子発現を特異的・長期的に調節できるか、また軟骨無形成症患者に高頻度で起こる G380R 変異に対する特異的な gRNA や shRNA、TALE-TF を設計し、ナノ脂質粒子と自己増幅型 RNA により変異 FGFR3 特異的に骨組織における発現を抑制することで軟骨無形成症の症状を改善できるかを明らかにすることを目的とした。

また、gRNA や TALE-TF を用いるため、この手法の応用性は非常に高いと考えられる。それを利用し、軟骨無形成症を始めとした様々な遺伝子疾患の治療法を開発するための研究基盤を確立することを目的とした。

しかしながら、本研究課題を遂行中に申請者の所属変更があり、それにより軟骨無形成症を研究するための試料を用いるのが困難になった。そのため、研究計画において着目していたもう一つの遺伝性疾患である進行性骨化性線維異形成症 (FOP) に対象を変更して研究を行った。FOP は軟骨無形成症と同様に骨系統疾患と呼ばれる全身の骨や軟骨の病気の1つである。子供の頃から全身の筋肉やその周囲の膜、腱、靭帯などが徐々に硬くなって骨に変わり、このため手足の関節の動く範囲が狭くなったり、背中が変形したりする病気である。FOP は軟骨無形成症と同様に骨系統疾患であり、遺伝子の一塩基変異により発生するなど、共通する点が多くこれまでの実験試料を共通して使用でき、RIKEN BRC から疾患特異的 iPS 細胞が提供されているなど研究対象の変更が容易であったため選択した。

3. 研究の方法

本研究課題では、自己増幅型 RNA による CRISPRa/i、shRNA、TALE-TF が変異遺伝子のみを特異的に発現制御できるか。ナノ脂質粒子を用いた自己増幅型 RNA 投与により疾患特異的 iPS 細胞の表現型が回復するのかを明らかにするため、以下の項目を実施した。

変異型 ACVR1 ノックダウン用 RNA の設計

本項目では FOP の原因遺伝子である変異型 ACVR1 のみを効率的にノックダウンできる shRNA、CRISPRi システム、TALE-TF を組み込んだ自己増幅 RNA の設計とそのノックダウン効率を検討した。FOP 患者の約 95% は R206H 点変異であるため、その変異遺伝子のみを抑制する RNA を設計ソフトにより作製した。設計した RNA を、ACVR1R206H を発現させた筋芽細胞株 C2C12 細胞に導入し、野生型 ACVR1 と変異型 ACVR1 を Immunoblotting 法により検出することで変異型 ACVR1 のみがノックダウンされるか検討した。複数の RNA を検討し、高効率ノックダウンが認められたものを選択した。

筋芽細胞株 C2C12 細胞を用いた自己増幅型 RNA 導入実験

本項目では上記で設計した RNA を C2C12 細胞へ導入し、自己増幅型 RNA の細胞への影響を検討した。C2C12 細胞は筋芽細胞株であるため、通常の培養条件下では骨系細胞へ分化することはない。しかし、ACVR1R206H 遺伝子を発現させた条件下で、軟骨細胞分化培地で培養すると軟骨細胞マーカーが発現することが報告されている。FOP の表現型を模倣した *in vitro* 系における自己増幅型 RNA の効果を検討した。

- (a) C2C12 細胞へ GFP 発現自己増幅型 RNA を導入し、自己増幅型 RNA により GFP が長期間発現し続けるか蛍光観察を行った。また ACVR1R206H 遺伝子をレンチウイルスベクターにより恒常的に発現させた C2C12 細胞へ上記で作製した自己増幅型 RNA を導入し、ACVR1R206H 遺伝子を長期間発現抑制し続けられるか検討を行った。
- (b) ACVR1R206H 遺伝子をレンチウイルスベクターにより恒常的に発現させた C2C12 細胞へ上記で作製した自己増幅型 RNA を導入し、軟骨細胞分化培地で培養して軟骨細胞マーカーの発現が変化するか検討した。同時に、ACVR1 シグナル下流の因子の変化を PCR、Immunoblotting により確認し、ACVR1 変異遺伝子による異常なシグナル変化が自己増幅型 RNA により回復するか検討した。

iPS 細胞を用いたヒト骨関連細胞における RNA 導入実験

本項目では iPS 細胞を用いて、ヒト骨関連細胞において自己増幅型 RNA がナノ脂質粒子により導入できるか検討した。また FOP 患者由来疾患特異的 iPS 細胞を RIKEN Cell Bank より入手し、実験に使用した。

- (a) 健常者由来 iPS 細胞を分化培地で培養し、軟骨細胞、骨芽細胞に分化させた。分化させた各細胞にナノ脂質粒子を用いて GFP 発現自己増幅型 RNA を導入し、各ヒト骨関連細胞に自己増幅型 RNA が導入可能か検討した。
- (b) 自己増幅型 RNA を導入し RCR、Immunoblotting により変異型 ACVR1 のみがノックダウンされるか確認した。また、RNA を導入した健常者由来と軟骨無形性症患者由来 iPS 細胞を軟骨細胞、骨芽細胞へ分化させ、RNA により分化の程度や細胞表現型が回復するか検討した。同時に ACVR1 下流の因子を PCR、Immunoblotting などで確認し、シグナル伝達が正常に戻るのかを検討した。

4. 研究成果

設計ソフトにより ACVR1R206H の変異部分をターゲットとする shRNA、gRNA/CRISPRi、TALE-TF を組み込んだ自己増幅型 RNA を作製し、ACVR1WT 発現ベクターまたは ACVR1R206H 発現ベクターと共に C2C12 細胞へトランスフェクションした。細胞のタンパク質を回収し、ACVR1 に付加されている FLAG タグを Immunoblotting により検出することで、各自己増幅型 RNA が ACVR1 の発現を抑制可能か検討した。その結果、shRNA、gRNA/CRISPRi では ACVR1R206H の発現に有意な変化は認められなかったが、TALE-TF では ACVR1R206H の発現が有意に低下していた。しかしながら、TALE-TF では ACVR1WT の発現も低下傾向にあり、変異型 ACVR1 のみをノックダウンすることはできなかった。TALE-TF を組み込んだ自己増幅型 RNA により ACVR1R206H の発現抑制は確認されたため、以降の実験ではこの RNA を用いて検討を行った。

C2C12 細胞に自己増幅型 RNA を導入し、長期的な発現を確認した報告は未だない。そのため、まずは自己増幅型 RNA が C2C12 細胞において機能するか検討した。C2C12 細胞に GFP 発現自己増幅型 RNA を導入し、GFP の発現を蛍光顕微鏡により観察した。その結果、自己増幅型 RNA 導入から 1、3、7、14 日目において C2C12 細胞中で GFP の蛍光が観察され、C2C12 細胞中で GFP 発現自己増幅型 RNA が機能し続けていることが確認された。

C2C12 細胞中で自己増幅型 RNA が長期間機能し続けることが確認されたので、次に ACVR1WT または ACVR1R206H 遺伝子をレンチウイルスベクターにより C2C12 細胞へ感染させ、ACVR1 恒常

発現細胞を作製した。この細胞に上記で作製した自己増幅型 RNA を導入し、ACVR1R206H の発現を長期間抑制し続けるか検討した。その結果、自己増幅型 RNA 導入から 1、3、7、14 日目において ACVR1R206H の発現が低下しており、自己増幅型 RNA により長期間の発現抑制が可能であることが確認された。

次に ACVR1 恒常発現 C2C12 細胞を軟骨細胞分化培地で培養し、軟骨細胞マーカーである ALP を染色することで C2C12 細胞が軟骨細胞へ分化するか検討した。ACVR1WT を発現させた細胞では 7 日間の分化培養細胞で ALP 染色は確認されなかった。それに対して、ACVR1R206H 発現細胞では 7 日間の分化培養細胞において ALP 染色陽性細胞が確認され、筋芽細胞株 C2C12 細胞が軟骨細胞へ分化する異常な細胞分化をしていることが示された。一方で、ACVR1R206H 発現細胞に自己増幅型 RNA を導入し、同様に分化培養したものでは ALP 染色陽性細胞数が有意に低下しており、ALP の発現が有意に低下していた。またこれらの細胞の RNA とタンパク質を回収し、qPCR と Immunoblotting により細胞シグナルを解析した。その結果 ACVR1WT 発現細胞に対して、ACVR1R206H 発現細胞では SMAD1/5/9 のリン酸化が上昇しており、軟骨細胞マーカー Col2a1、Runx2、Osx の mRNA 発現が上昇していた。一方、ACVR1R206H 発現細胞に自己増幅型 RNA を導入した群では、SMAD1/5/9 のリン酸化が抑えられており、Col2a1、Runx2、Osx の mRNA 発現が抑えられており、ACVR1R206H による異常なシグナル変化が回復していた。また筋芽細胞マーカーを qPCR により検討したが、筋芽細胞マーカーの mRNA 発現に変化は認められなかった。

健常者由来 iPS 細胞 201B7 を分化培地で培養し、間葉系細胞へ分化させた。間葉系細胞に GFP 発現自己増幅型 RNA を導入し、GFP の発現を蛍光顕微鏡により観察した。その結果、自己増幅型 RNA 導入から 1、3、7、14 日目において間葉系細胞中で GFP の蛍光が観察され、間葉系細胞中で GFP 発現自己増幅型 RNA が機能し続けていることが確認された。

次に FOP 患者由来疾患特異的 iPS 細胞 CiRA00041 を間葉系細胞へ分化させる培養を行い、上記で作製した自己増幅型 RNA を導入し、ACVR1 の発現を抑制することができるか検討した。その結果、自己増幅型 RNA 導入により ACVR1 の発現が低下しており、自己増幅型 RNA により発現抑制が可能であることが確認された。

次に、201B7 と CiRA00041 を間葉系細胞に分化させ、その後骨芽細胞分化培地で培養を行い、骨芽細胞のカルシウム蓄積を染色するアリザリンレッド染色で iPS 細胞の骨芽細胞分化を検討した。201B7 に対して、CiRA00041 ではアリザリンレッド染色面積が増加しており、骨芽細胞のカルシウム蓄積が亢進していることが示された。一方、CiRA00041 に自己増幅型 RNA を導入し、同様に分化培養したものでは、アリザリンレッド染色面積が低下しており、カルシウム蓄積が抑制されていることが示唆された。

以上の結果から、ACVR1R206H をターゲットとする TALE-TF を組み込んだ自己増幅型 RNA により ACVR1R206H の長期的な発現抑制が可能であることが示された。しかしながら、この自己増幅型 RNA は ACVR1WT の発現も抑制しており、変異型 ACVR1 特異的な発現抑制は本検討では達成できなかった。今回設計した自己増幅型 RNA は FOP の *in vitro* 系である筋芽細胞株 C2C12 細胞を軟骨細胞へ分化させる検討と FOP 患者由来 iPS 細胞を骨芽細胞へ分化させる検討において、ACVR1R206H の発現を抑制し、異常な軟骨形成やカルシウム蓄積を抑えることが認められた。しかしながら、本研究課題遂行中に申請者の所属の移動があり、それによる研究計画の変更があったため研究の進行が遅れており、iPS 細胞の軟骨細胞分化検討と iPS 細胞における細胞内シグナル変化の詳細な解析を期間中に達成することができなかった。今後はこれらの点についてもさらなる解析を進めていくことを予定している。また、自己増幅型 RNA はこれまで限られた細胞でのみ自己増幅と長期的発現が確認されていたが、今回 C2C12 細胞と、iPS 細胞から分化した細胞でも長期的発現が可能であることが確認された。この点は申請者の研究成果が他の研究機関に先んじて知見を得ることができたため、この成果をさらなる研究へと繋げていくことを期待している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yamada Takanori, Fukasawa Kazuya, Horie Tetsuhiro, Kadota Takuya, Lyu Jiajun, Tokumura Kazuya, Ochiai Shinsuke, Iwahashi Sayuki, Suzuki Akane, Park Gyujin, Ueda Rie, Yamamoto Megumi, Kitao Tatsuya, Shirahase Hiroaki, Ochi Hiroki, Sato Shingo, Iezaki Takashi, Hinoi Eiichi	4. 巻 17
2. 論文標題 The role of CDK8 in mesenchymal stem cells in controlling osteoclastogenesis and bone homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1576 ~ 1588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2022.06.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Demura Satoru, Hinoi Eiichi, Kawakami Noriaki, Handa Makoto, Yokogawa Noriaki, Hiraiwa Manami, Kato Satoshi, Shinmura Kazuya, Shimizu Takaki, Oku Norihiro, Annen Ryohei, Kobayashi Motoya, Yamada Yohei, Nagatani Satoshi, Iezaki Takashi, Taniguchi Yuki, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 The L-type Amino Acid Transporter (LAT1) Expression in Patients with Scoliosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Spine Surgery and Related Research	6. 最初と最後の頁 402 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22603/ssrr.2021-0189	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwahashi Sayuki, Lyu Jiajun, Tokumura Kazuya, Osumi Ryoma, Hiraiwa Manami, Kubo Takuya, Horie Tetsuhiro, Demura Satoru, Kawakami Noriaki, Saito Taku, Park Gyujin, Fukasawa Kazuya, Iezaki Takashi, Suzuki Akane, Tomizawa Akane, Ochi Hiroki, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Hinoi Eiichi	4. 巻 237
2. 論文標題 Conditional inactivation of the L type amino acid transporter LAT1 in chondrocytes models idiopathic scoliosis in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 4292 ~ 4302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.30883	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Park G, Fukasawa K, Horie T, Masuo Y, Inaba Y, Tatsuno T, Yamada T, Tokumura K, Iwahashi S, Iezaki T, Kaneda K, Kato Y, Ishigaki Y, Mieda M, Tanaka T, Ogawa K, Ochi H, Sato S, Shi Y-B, Inoue H, Lee H, Hinoi E	4. 巻 8
2. 論文標題 I-Type amino acid transporter 1 in hypothalamic neurons in mice maintains energy and bone homeostasis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.154925	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fukasawa K, Kadota T, Horie T, Tokumura K, Terada R, Kitaguchi Y, Park G, Ochiai S, Iwahashi S, Okayama Y, Hiraiwa M, Yamada T, Iezaki T, Kaneda K, Yamamoto M, Kitao T, Shirahase H, Hazawa M, Wong RW., Todo T, Hirao A, Hinoi E	4. 巻 40
2. 論文標題 CDK8 maintains stemness and tumorigenicity of glioma stem cells by regulating the c-MYC pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2803 ~ 2815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01745-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iezaki Takashi, Hinoi Eiichi	4. 巻 156
2. 論文標題 Phosphorylation of Smurf2 at Thr249 by Erk5 regulates TGF- signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 271 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.21029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiraiwa Manami, Fukasawa Kazuya, Iezaki Takashi, Sabit Hemragul, Horie Tetsuhiro, Tokumura Kazuya, Iwahashi Sayuki, Murata Misato, Kobayashi Masaki, Suzuki Akane, Park Gyujin, Kaneda Katsuyuki, Todo Tomoki, Hirao Atsushi, Nakada Mitsutoshi, Hinoi Eiichi	4. 巻 5
2. 論文標題 SMURF2 phosphorylation at Thr249 modifies glioma stemness and tumorigenicity by regulating TGF-receptor stability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02950-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horie Tetsuhiro, Fukasawa Kazuya, Yamada Takanori, Mizuno Seiya, Iezaki Takashi, Tokumura Kazuya, Iwahashi Sayuki, Sakai Shiho, Suzuki Akane, Kubo Takuya, Osumi Ryoma, Tomizawa Akane, Ochi Hiroki, Sato Shingo, Kaneda Katsuyuki, Takahashi Satoru, Hinoi Eiichi	4. 巻 sxac
2. 論文標題 Erk5 in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Regulates Bone Homeostasis by Preventing Osteogenesis in Adulthood	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cells	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stmcls/sxac011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 家崎 高志、佐藤 元彦
2. 発表標題 自己増幅型RNAを用いた新規遺伝子治療法の開発研究
3. 学会等名 第69回中部日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 家崎 高志、佐藤 元彦
2. 発表標題 Self-amplifying RNAを用いた 遺伝子疾患治療法の開発研究
3. 学会等名 第70回中部日本生理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi Iezaki, Motohiko Sato
2. 発表標題 Research of new treatment for rare genetic disorders with self-amplifying RNA.
3. 学会等名 第101回生理学会大会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛知医科大学 医学部 生理学講座
<http://www.aichi-med-u.ac.jp/physio2/>
愛知医科大学 生理学講座
<https://www.aichi-med-u.ac.jp/su06/su0607/su060702/02.html>
岐阜薬科大学 機能分子学大講座 薬理学研究室
<https://sites.google.com/gifu-pu.ac.jp/labo-yakuri>
研究成果】生後の骨形成を制御する"キープレイヤー"を発見！ -骨系統疾患に対する新規治療法の開発へ-
<https://www.gifu-pu.ac.jp/news/2022/03/research-20220323-01.html>
薬理学研究室の檜井栄一教授ら、がん幹細胞の機能を制御する"スイッチ"を発見！
<https://www.gifu-pu.ac.jp/news/2022/01/post-69.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------